

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ (chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE À DONNER <small>voir formulaire PCT/IPEA/416</small>	
Demande internationale No. PCT/FR2004/000151	Date du dépôt international (<i>jour/mois/année</i>) 22.01.2004	Date de priorité (<i>jour/mois/année</i>) 22.01.2003
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/575, A61P3/10, A61P25/28, A61P35/00		
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE et al		
1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36. 2. Ce RAPPORT comprend 13 feuilles, y compris la présente feuille de couverture. 3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent : a. <input type="checkbox"/> un total de (<i>envoyées au déposant et au Bureau international</i>) feuilles, définies comme suit : <input type="checkbox"/> les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607). <input type="checkbox"/> des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire. b. <input type="checkbox"/> (<i>envoyées au Bureau international seulement</i>) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme déchiffrable par ordinateur seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802). 4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants : <input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° I Base de l'opinion <input type="checkbox"/> Cadre n° II Priorité <input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle <input type="checkbox"/> Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention <input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration <input type="checkbox"/> Cadre n° VI Certains documents cités <input type="checkbox"/> Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale <input type="checkbox"/> Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 22.11.2004	Date d'achèvement du présent rapport 25.04.2005	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Fonctionnaire autorisé A. Jakobs N° de téléphone +31 70 340-2617	

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°
PCT/FR2004/000151

Case No. I Base du rapport

1. En ce qui concerne la **langue**, le présent rapport est établi sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.
 - Le présent rapport est établi sur la base de traductions réalisées à partir de la langue d'origine dans la langue suivante, qui est la langue d'une traduction remise aux fins de :
 - la recherche internationale (selon les règles 12.3 et 23.1.b))
 - la publication de la demande internationale (selon la règle 12.4)
 - l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2 ou 55.3)
2. En ce qui concerne les **éléments*** de la demande internationale, le présent rapport est établi sur la base des éléments suivants (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport.*) :

Description, Pages

1-14 telles qu'initialement déposées

Revendications, No.

1-15 telles qu'initialement déposées

Dessins, Feuilles

1/1 telles qu'initialement déposées

- En ce qui concerne un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, voir le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences.

3. Les modifications ont entraîné l'annulation :
 - de la description, pages
 - des revendications, nos
 - des dessins, feuilles/fig.
 - du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
 - d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :
4. Le présent rapport a été établi abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire (règle 70.2.c)).
 - de la description, pages
 - des revendications, nos
 - des dessins, feuilles/fig.
 - du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
 - d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :

* Si le cas visé au point 4 s'applique, certaines ou toutes ces feuilles peuvent être revêtues de la mention "remplacé".

Case No. III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

l'ensemble de la demande internationale,
 les revendications nos 1-12 (partiellement)

parce que :

la demande internationale, ou les revendications nos en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

les revendications, ou les revendications nos en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications nos 1-12 (partiellement) en question.

le listage de la ou des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives car :

le listage présenté par écrit n'a pas été fourni

n'est pas conforme à la norme

le listage sous forme déchiffrable par ordinateur

n'a pas été fourni

n'est pas conforme à la norme

le ou les tableaux relatifs au listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés -lorsqu'ils sont sous forme déchiffrable par ordinateur seulement- ne sont pas conformes aux exigences techniques prévues dans l'annexe C-bis des instructions administratives.

Voir le cadre supplémentaire pour de plus amples détails.

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°
PCT/FR2004/000151

Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35.2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté

Oui: Revendications

Activité inventive

Non: Revendications 1-15

Oui: Revendications

Possibilité d'application industrielle

Non: Revendications 1-15

Oui: Revendications voir feuille séparée

Non: Revendications

2. Citations et explications (règle 70.7) :

voir feuille séparée

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/000151

Concernant le point III

Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

Les revendications 1-12 présentes ont trait à une méthode/utilisation définie au moyen des paramètres suivants:

pathologies impliquant un dysfonctionnement tissulaire lié à une dérégulation de la voie de signalisation des protéines Hedgehog.

L'utilisation de ces paramètres est considérée, dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT. Il est impossible de comparer les paramètres que le déposant a choisi d'utiliser avec ce qui est révélé dans l'état de la technique. Le manque de clarté qui en découle est tel qu'une recherche significative complète est impossible.

Par conséquent, la recherche a été limitée à l'utilisation de composés de formule (I) dans le traitement de tumeurs choisis parmi les tumeurs du système nerveux (médulloblastomes, tumeurs primitives neuroectodermiques, glioblastomes, méningiomes et oligodendrogiomes), les tumeurs cutanées (carcinomes basocellulaires, trichoépithéliomes), les tumeurs des tissus musculaires et osseux (rhabdomyosarcomes, ostéosarcomes, et les tumeurs du rein et de la vessie, les pathologies de type neuro-dégénératif (maladie de Parkinson, Chorée de Huntington, maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque, maladie du motoneurone) et le diabète.

Il ne sera pas procédé à un examen préliminaire pour les éléments non couverts par le rapport de recherche (règle 66.1(e) PCT), en d'autres termes pour les éléments des revendications 1-12 (tous partiellement).

En considération de la lettre datée du 22 novembre 2004, ces objections sont maintenues.

La revendication 1 définit la maladie ou le trouble à traiter par les composés de formule (I) comme étant une pathologie susceptible d'être améliorée ou évitée grâce à la modulation de la voie de signalisation des protéines Hedgehog.

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/000151

Dans la présente espèce, l'invention repose sur la découverte selon laquelle les composés de formule (I) font preuve d'une modulation pour la voie de signalisation des protéines Hedgehog si bien que l'indication thérapeutique revendiquée pour les composés de formule (I) sont le traitement de n'importe quelle pathologie susceptible d'être améliorée ou évitée par "la modulation de cette voie de signalisation". L'administration chargée de l'examen préliminaire de la présente demande tient à souligner que "la modulation de la voie de signalisation des protéines Hedgehog" constitue indubitablement un effet pharmacologique, mais qu'elle ne peut à elle seule être considérée comme une application thérapeutique.

La découverte sur laquelle repose l'invention constitue, certes, un apport important sur le plan scientifique, mais elle n'en nécessite pas moins l'existence d'une application pratique, sous la forme d'un traitement défini, réel d'une pathologie quelconque, pour qu'il puisse être considéré qu'elle apporte une contribution d'ordre technique par rapport à l'état de la technique et qu'il s'agit d'une invention pouvant bénéficier d'une protection par brevet.

A cet effet justement, la description énumère des exemples de telles pathologies, à savoir le traitement de tumeurs choisis parmi les tumeurs du système nerveux (méningiomes, tumeurs primitives neuroectodermiques, glioblastomes, méningiomes et oligodendrogiomes), les tumeurs cutanées (carcinomes basocellulaires, trichoépithéliomes), les tumeurs des tissus musculaires et osseux (rhabdomyosarcomes, ostéosarcomes, et les tumeurs du rein et de la vessie, les pathologies de type neuro-dégénératif (maladie de Parkinson, Chorée de Huntington, maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque, maladie du motoneurone) et le diabète qui devraient pouvoir être traitées selon la présente invention.

Toutefois, en raison de la définition fonctionnelle donnée de l'objet revendiqué, la portée des revendications 1-12 n'est pas limitée au traitement desdites pathologies, mais englobe au contraire un nombre indéterminé d'autres pathologies, qui théoriquement pourraient toutes être améliorées ou évitées grâce à "la modulation de la voie de signalisation des protéines Hedgehog". Dans ces conditions, ces revendications ne peuvent être considérées comme claires que si l'homme du métier est en mesure de déterminer, sans effort déraisonnable, si une autre pathologie qui n'a pas été explicitement mentionnée dans la demande, mais qui réagit néanmoins elle aussi à l'administration de composés de formule (I), est ou non couverte par les revendications 1-12.

Par ailleurs, la modulation de la voie de signalisation des protéines Hedgehog n'est qu'une

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/000151

des activités pharmacologiques des composés de formule (I). En fait, telle qu'elle est décrite dans les documents D1-D14, les composés de formule 1 font preuve en outre d'une activité antagoniste de la progestérone et des glucocorticoïdes, et cette activité semblerait constituer son principal effet pharmaceutique.

Dès lors, l'homme du métier n'est pas en mesure de distinguer lesquelles des pathologies revendiquées sont améliorées par la modulation de voies de signalisation des protéines Hedgehog et celles dont l'amélioration est due à une activité antagoniste de la progestérone et des glucocorticoïde, ou même à un autre effet, jusqu'ici inconnu, des composés de formule (I).

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1 Il est fait référence aux documents suivants dans la présente notification:

D1 : KOIDE S S: "Mifepristone. Auxiliary therapeutic use in cancer and related disorders." THE JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE. JUL 1998, vol. 43, no. 7, juillet 1998 (1998-07), pages 551-560, XP008031509 ISSN: 0024-7758

D2 : WEISS B D: "RU 486. The progesterone antagonist." ARCHIVES OF FAMILY MEDICINE. JAN 1993, vol. 2, no. 1, janvier 1993 (1993-01), pages 63-69 ; disc, XP008031514 ISSN: 1063-3987

D3 : HAAK H R ET AL: "Successful mifepristone treatment of recurrent, inoperable meningioma." LANCET. 14 JUL 1990, vol. 336, no. 8707, 14 juillet 1990 (1990-07-14), pages 124-125, XP001189603 ISSN: 0140-6736

D4 : BONELLI R M: "[Mifepristone (RU 486)]" DISKUSSIONSFORUM MEDIZINISCHE ETHIK. 1992, no. 6-7, 1992, pages XXXVIII-XLIII, XP008031506

D5 : OLSON J J ET AL: "Hormonal manipulation of meningiomas in vitro." JOURNAL OF NEUROSURGERY. JUL 1986, vol. 65, no. 1, juillet 1986 (1986-07), pages 99-107, XP008031507 ISSN: 0022-3085

D6 : FRYER C J ET AL: "Selective activation of the glucocorticoid receptor by steroid antagonists in human breast cancer and osteosarcoma cells." THE

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°
PCT/FR2004/000151

JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. 9 JUN 2000, vol. 275, no. 23, 9 juin 2000 (2000-06-09), pages 17771-17777, XP002285331 ISSN: 0021-9258

D7 : BEHL ET LA: "Protection Against Oxidative Stress-induced Neuronal Cell Death- A novel Role for RU486" EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE, OXFORD UNIVERSITY PRESS, GB, vol. 9, no. 5, 1 mai 1997 (1997-05-01), pages 912-920, XP002080517 ISSN: 0953-816X

D8 : WO 00/24390 A (LAM FRED CHIU LAI ; UNIV BRITISH COLUMBIA (CA); REINER PETER B (CA)) 4 mai 2000 (2000-05-04)

D9 : WO 98/48784 A (LAM FRED CHIU LAI ; UNIV BRITISH COLUMBIA (CA); REINER PETER B (CA)) 5 novembre 1998 (1998-11-05)

D10 : BELANOFF J K ET AL: "SLOWING THE PROGRESSION OF COGNITIVE DECLINE IN ALZHEIMER'S DISEASE USING MIFEPRISTONE" JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE, BIRKHAEUSER, CAMBRIDGE, MA, US, vol. 19, no. 1/2, août 2002 (2002-08), pages 201-206, XP009030048 ISSN: 0895-8696

D11 : WO 99/59596 A (BELANOFF JOSEPH K ; SCHATZBERG ALAN F (US); UNIV LELAND STANFORD JUNIO) 25 novembre 1999 (1999-11-25)

D12 : US 4 386 085 A (TEUTSCH JEAN G ET AL) 31 mai 1983 (1983-05-31)

D13 : WO 98/27986 A (ZYMOGENETICS INC) 2 juillet 1998 (1998-07-02)

D14 : GETTYS ET AL: "Ru-486 (mifepristone) ameliorates diabetes but does not correct deficient beta-adrenergic signalling in adipocytes from mature C57BI/6J-ob/ob mice" INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY, NEWMAN PUBLISHING, LONDON, GB, vol. 21, no. 10, octobre 1997 (1997-10), pages 865-873, XP002117766 ISSN: 0307-0565

1. L'attention de la demanderesse est attirée sur le fait que la présente opinion au sujet de la nouveauté, de l'activité inventive et de l'applicabilité industrielle n'est établie que sur base de l'objet de la demande pour lequel un rapport de recherche international a été établi, à savoir l'utilisation de composés de formule (I) dans le traitement de tumeurs choisis parmi les tumeurs du système nerveux (méningiomes, glioblastomes, gliomes primitifs neuroectodermiques, gliomes, gliomes et oligodendrogiomes), les tumeurs cutanées (carcinomes basocellulaires, trichoépithéliomes), les tumeurs des tissus musculaires et osseux (rhabdomyosarcomes, ostéosarcomes, et les tumeurs du rein et de la vessie, les pathologies de type neuro-dégénératif (maladie

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°
PCT/FR2004/000151

de Parkinson, Chorée de Huntington, maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque, maladie du motoneurone) et le diabète.

2. Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 1-15 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.
3. Les revendications 1-12 présentes ne satisfont pas à l'exigence de clarté requises par l'Article 6 PCT et d'exposé requises par l'Article 5 PCT pour les raisons suivantes:
 - 3.1. Les revendications 1-12 présentes englobent un genre de maladies définis par un mécanisme pharmacologique, à savoir les pathologies impliquant un dysfonctionnement tissulaire lié à une dérégulation de la voie de signalisation des protéines Hedgehog. La relation entre la modulation (activation ou inhibition) de la voie de signalisation des protéines Hedgehog et les pathologies cliniques impliquées n'a pas été définie. En l'absence d'une telle relation, tirée de la description ou de ses propres connaissances générales, ou d'informations facilement obtenables, l'homme du métier ne saurait déterminer à quelles pathologies cliniques il est fait référence.
 - 3.2. En considération de la lettre datée du 22 novembre 2004, ces objections de manque de clarté sont maintenues (Cf. également les objections formulées sous le point III supra).
4. REVENDICATIONS 1-15
 - 4.1 La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'Article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1-13 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'Article 33(2) PCT.

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/000151

Le document D1 décrit (les références entre parenthèses s'appliquant à ce document) l'utilisation de la Mifepristone (RU 486) dans le traitement du méningiome et du leiome ainsi que du cancer du sein.

4.2 La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'Article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1-13 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'Article 33(2) PCT.
Le document D2 décrit (les références entre parenthèses s'appliquant à ce document) l'utilisation du RU 486 comme agent anti-cancereux dans le traitement du méningiome, du cancer du sein, du cancer de la prostate et de l'hépatome.

4.3 La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'Article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1-13 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'Article 33(2) PCT.
Le document D3 décrit (les références entre parenthèses s'appliquant à ce document) le traitement du méningiome récurrent inopérable par la mifepristone.

4.4 La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'Article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1-13 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'Article 33(2) PCT.
Le document D4 décrit (les références entre parenthèses s'appliquant à ce document) l'utilisation du RU-486 dans le traitement de l'adénomyome utérin du cancer de l'ovaire, la leucémie, du syndrome de Cushing et du leiomyosarcoma.

4.5 La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'Article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1-13 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'Article 33(2) PCT.
Le document D5 décrit (les références entre parenthèses s'appliquant à ce document) l'utilisation de la Mifepristone (RU 486) dans le traitement du méningiome.

4.6 La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'Article 33(1) PCT, l'objet de la revendication 1-11,14 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'Article 33(2) PCT.
Le document D7 décrit (les références entre parenthèses s'appliquant à ce

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/000151

document): que le RU-486 a un effet neuroprotecteur significatif qui est indépendant de la présence et de l'activation de récepteurs glucocorticoïdes ou de la progesterone. L'activité neuroprotectrice de ce composé peut avoir un impact au niveau de l'intervention thérapeutique dans les affections neurodégénératives qui impliquent des processus peroxidatifs tels que l'attaque cérébrale et la maladie d'Alzheimer.

4.7 La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'Article 33(1) PCT, l'objet de la revendication 1-11,14 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'Article 33(2) PCT.
Le document D8 décrit (les références entre parenthèses s'appliquant à ce document): l'utilisation du RU-486 dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

4.8 La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'Article 33(1) PCT, l'objet de la revendication 1-11,14 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'Article 33(2) PCT.
Le document D9 décrit (les références entre parenthèses s'appliquant à ce document) l'utilisation du RU-486 dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

4.9 La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'Article 33(1) PCT, l'objet de la revendication 1-11,14 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'Article 33(2) PCT.
Le document D10 décrit (les références entre parenthèses s'appliquant à ce document): une étude d'évaluation de l'efficacité de la mifepristone dans le ralentissement de la progression du déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer.
L'utilisation de la mifepristone dans le traitement de la maladie d'Alzheimer n'est donc pas nouvelle.

4.10 La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'Article 33(1) PCT, l'objet de la revendication 1-11,14 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'Article 33(2) PCT.
Le document D11 décrit (les références entre parenthèses s'appliquant à ce document) le traitement de la démence et de la maladie d'Alzheimer par la mifepristone (RU-486).

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/000151

4.11 La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'Article 33(1) PCT, l'objet de la revendication 1-11,15 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'Article 33(2) PCT.
Le document D12 décrit (les références entre parenthèses s'appliquant à ce document) l'utilisation de la mifepristone dans le traitement du diabète.

4.12 La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'Article 33(1) PCT, l'objet de la revendication 1-11,15 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'Article 33(2) PCT.
Le document D13 décrit (les références entre parenthèses s'appliquant à ce document) l'utilisation du RU-486 chez les mammifères, y compris l'homme, dans le traitement du diabète non insulinodépendant, des symptômes s'y référant, du syndrome X, de l'hypertension, de l'obésité, de l'élimination inadéquate du glucose, de l'hyperglycémie, de l'hyperinsulinémie, de l'hypertriglyceridémie.

4.13 La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'Article 33(1) PCT, l'objet de la revendication 1-11,15 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'Article 33(2) PCT.
Le document D14 décrit (les références entre parenthèses s'appliquant à ce document) que l'antagonisme glucocortical par le RU-486 améliore les symptômes du diabète chez la souris ob/ob adulte. L'utilisation du RU-486 dans le traitement du diabète n'est donc pas nouveau.

4.13 En considération de la communication écrite datée du 22 novembre 2004, par laquelle le demandeur soulève notamment que les revendications se réfèrent à un sous-groupe de patients particuliers, et qu'elles seraient dès lors nouvelles, et qu'elles impliqueraient une activité inventive, les présentes objections quant au manque de nouveauté sont maintenues. L'homme du métier n'est pas en mesure de distinguer, sur base de la demande, lesquelles des pathologies revendiquées sont améliorées par la modulation de voies de signalisation des protéines Hedgehog et celles dont l'amélioration est due à une activité antagoniste de la progestérone et des glucocorticoïde, ou même à un autre effet, jusqu'ici inconnu, des composés de formule (I). Il n'est, en l'occurrence pas démontré que chacune desdites pathologies revendiquées puisse être traitée par l'intervention pharmacologique uniquement par

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/000151

la modulation de voies de signalisation des protéines Hedgehog, à l'exclusion de toute autre modulation y compris celles qui font intervenir les propriétés antagonistes de la progestérone et des glucostéroïdes.

Par ailleurs, en l'absence de preuves que les voies de signalisation des protéines Hedgehog n'interviennent pas dans les utilisations thérapeutiques divulguées dans les documents D1-D14, l'objection du manque de nouveauté et d'activité inventive des revendications 1-15 présentes est maintenue.

5. REVENDICATIONS 2-15

Les revendications ne contiennent pas de caractéristiques qui, combinées avec les caractéristiques d'une quelconque revendication à laquelle elles se réfèrent, satisfont aux exigences du PCT en matière de nouveauté et d'activité inventive (article 33 2) et 3) PCT).